INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°63

BUSCA REALIZADA EM 2 DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 17 ARTIGOS E 9 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINA

ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, ALEMANHA

Trata-se da divulgação prévia de resultados de um estudo com escalonamento de dose, multicêntrico, não randomizado, de uma vacina para COVID-19 com mRNA de BNT162, nos Estados Unidos. Este estudo está registrado no ClinicalTrials.gov, sob nº NCT04368728. Adultos saudáveis, do sexo masculino e feminino, com idade entre 18 e 55 anos foram selecionados e alocados em um dos três grupos, de doses crescentes (10 µg, 30 µg ou 100 µg) para receber uma injeção intramuscular da vacina. Cada grupo foi constituído por 15 participantes, sendo 12 receptores ativos da vacina e 3 receptores do placebo. O desfecho primário foram eventos adversos leves nos 7 dias após a aplicação de cada dose. O desfecho secundário foi a avaliação da produção de anticorpos neutralizantes (IgG de ligação a RBD). Os eventos sistêmicos mais comuns relatados nos 7 dias após cada vacinação nos receptores de BNT162b1 e placebo foram fadiga e dor de cabeça de leve a moderada, além de dor no local da aplicação. Relatos de fadiga, dor de cabeça, calafrios, dores musculares e dores nas articulações foram mais comuns nos grupos BNT162b1 em comparação ao placebo. Os eventos sistêmicos aumentaram com aumento de dose e foram relatados em um número maior de indivíduos após a segunda dose (grupos de 10 µg e 30 µg), sendo a febre relatada por 8,3% (1/12) dos participantes, cada um nos grupos de 10 µg e 30 µg e em 50,0% (6/12) dos receptores de BNT162b1 no grupo 100 µg. Posto isso, os participantes do grupo 100 µg não receberam uma segunda dose. Após a dose 2, 8,3% (1/12) dos participantes do grupo de 10 µg e 75,0% (9/12) dos participantes do grupo de 30 µg relataram febre que se resolveu dentro de um dia. A maioria das reações locais e eventos sistêmicos atingiram o pico no dia 2 após a vacinação e foram resolvidos no dia 7. Quanto à imunogenicidade, as concentrações de IgG de ligação à RBD e os títulos neutralizantes de SARS-CoV-2 foram avaliados no início e 7 e 21 dias após a primeira dose e 7 (dia 28) e 14 dias (dia 35) após a segunda dose de BNT162b1 e observaram, 21 dias após a primeira dose (para todas as três doses), que as concentrações médias geométricas (GMCs) de IgG de ligação a RBD eram de 534–1778 U/mL, sendo compatíveis ao observado em pacientes após 14 dias da infecção com SARS-CoV-2. Sete dias após a segunda dose (10 e 30 µg) os GMCs de IgG de ligação a RBD aumentaram para 4813–27872 U/mL. Apesar de observarem que as concentrações se mantinham altas até o último ponto medido (35 dias), a cinética e a durabilidade dos títulos neutralizantes ainda estão sendo monitoradas.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados, o estudo tem risco de viés incerto a baixo. O viés de seleção é incerto, pois os autores não mencionaram a forma de randomização ou o método de ocultação. O risco de performance é baixo a incerto, pois apesar dos autores mencionarem que foi um estudo cego, não mencionam o método de cegamento. Este estudo apresenta risco de viés de detecção incerto, baixo viés de atrito e viés de relato incerta. Outras fontes de viés não foram relatadas. É importante enfatizar que trata-se de um relatório prévio, que não foram divulgadas diferenças dos efeitos da vacina por gênero, etnia ou faixa etária, que o estudo foi conduzido exclusivamente nos Estados Unidos. Além disso, não foram avaliadas as respostas imunes ou a segurança além de 2 semanas após a segunda dose da vacina, e não foram incluídos participantes com comorbidades que podem contribuir com pior prognóstico da COVID-19. Apesar de trazer dados positivos, ainda são necessários mais testes e maior tempo de *follow-up* para determinar a eficácia desta vacina.

VACINAS

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste artigo, os autores discutem o papel do uso de Modelos de Infecção Humana Controlada (CHIM) como estratégia para acelerar o desenvolvimento de vacinas contra o SARS CoV-2. Em um estudo com CHIM, uma cepa bem caracterizada de um agente infeccioso (SARS CoV-2, por exemplo) é administrada a voluntários adultos cuidadosamente selecionados, a fim de entender melhor as doenças, como elas se espalham e como preveni-las e tratá-las. Esses estudos desempenham um papel vital no desenvolvimento de vacinas para doenças infecciosas, mas levantam questões éticas importantes. Em relação à COVID-19, os autores discutem a controvérsia entre o potencial benefício social alcançado por um rápido desenvolvimento clínico da vacina contra o SAR-CoV-2, e os riscos de expor pessoas sadias a um vírus para o qual ainda não existe tratamento eficaz. Neste sentido, abordam as considerações práticas do desenvolvimento de um CHIM capaz de responder tanto às questões de saúde pública, quanto fornecer respostas cientificamente sólidas. Apresentam as vantagens e desvantagens do uso de CHIM, em comparação com o desenvolvimento clínico tradicional utilizado durante pandemias, onde os pesquisadores procuram encurtar os cronogramas de desenvolvimento, comprimindo e sobrepondo os ensaios clínicos, acelerando a transição entre as fases clínicas, potencializando estudos de eficácia para produzir resultados em um curto espaço de tempo e buscando a fabricação em larga escala de vacinas antes da aprovação regulamentar. Defendem que, em estudos que utilizem CHIM, os pesquisadores devem garantir que os procedimentos que minimizam o risco dos participantes, funcionários e comunidade, sejam rigorosamente aplicados e que os CHIMs sejam projetados para fornecer dados cientificamente robustos. Alertam, contudo, que atualmente, não há conhecimento suficiente sobre a patogênese da infecção por SARS-CoV-2 para que critérios de inclusão e exclusão em um estudo com CHIM sejam definidos. Explicam que grandes ensaios clínicos de vacinas contra SARS-CoV-2, randomizados e controlados, são atualmente o caminho mais eficiente, generalizável e cientificamente robusto para estabelecer a eficácia da vacina. Por outro lado, informam que o desenvolvimento de estudos que utilizem CHIM pode acelerar as próximas rodadas de desenvolvimento de novos candidatos a vacina, e também contribuir com questões essenciais sobre a imunopatogênese da COVID-19, duração da imunidade induzida pela vacina e informação sobre a proteção em populações saudáveis. Por fim, informam que o desenvolvimento paralelo de um vírus SARS-CoV-2 potencialmente atenuado, em condições de boas práticas de fabricação, juntamente com o desenvolvimento e preparação de um CHIM sazonal para coronavírus, representariam um amplo e sustentado esforço de pesquisa para entender a biologia do coronavírus e mitigar as pandemias atuais e futuras.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 06/06 critérios foram atendidos. Trata-se da opinião de membros do Grupo de Trabalho em Aceleração de Vacinas e Intervenções Terapêuticas COVID-19 (ACTIV), uma parceria público-privada patrocinada pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) americano. As opiniões foram apresentadas de forma clara e imparcial, com embasamento científico suficiente. Considera-se, por fim, que as sugestões feitas pelos autores são relevantes para o cenário mundial, devido à necessidade urgente de desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19.

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 18 vacinas em fase clínica e 129 em fase pré-clínica, 147 candidatas a vacinas no total. A vacina ChAdOx1-S, da *University of Oxford*/AstraZeneca, se encontra na fase 3 de avaliação. As seguintes vacinas estão em fase 1 e 2: vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; Vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Pequim/Sinopharm; Inativada com adjuvante de vacinas Alum do Sinovac; Vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 1: Inativada do *Institute of Medical Biology*, *Chinese Academy of Medical Sciences*; Vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium; Vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya; Vacina da subunidade proteica Spike trimérica nativa da Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax; Vacina de Proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/*Institute of Microbiology*, *Chinese Academy of Sciences*; Vacina recombinante com proteína *spike* e o adjuvante AdvaxTM das empresas Vaxine Pty Ltd/Medytox; LNP-nCoVs.aRNA da *Imperial College London*; vacina de mRNA da Curevac; e vacina de mRNA da Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular (PLA)/Walvax Biotech.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

IVERMECTINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *IRÃ*

Nesta revisão sistemática, os autores resumem os efeitos antivirais da ivermectina, incluindo estudos *in vitro* e *in vivo* publicados nos últimos 50 anos. São apresentados vários estudos que relataram os efeitos antivirais da ivermectina em vírus de RNA, como zika, dengue, febre amarela, vírus do Nilo Ocidental, Hendra, Newcastle, encefalite equina venezuelana, chikungunya, vírus da Floresta Semliki, Sindbis, influenza aviária A, Síndrome Reprodutiva e Respiratória Suína, vírus da imunodeficiência humana tipo 1, e, mais recentemente, o vírus SARS-CoV-2. Em adição, os autores apresentam resultados de alguns estudos mostrando efeitos antivirais da ivermectina contra vírus de DNA, como o herpes equino tipo 1, poliomavírus BK, pseudorrabias, circovírus suíno 2 e herpesvírus bovino 1. Segundo os autores, a ivermectina desempenha um papel importante em vários mecanismos biológicos, portanto, poderia servir como um candidato em potencial no tratamento de uma ampla gama de doenças virais, incluindo a COVID-19, bem como de doeças causadas por outros tipos de

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

vírus de RNA. Informam que estudos *in vivo*, em modelos animais, revelaram uma ampla gama de efeitos antivirais da ivermectina; no entanto, alertam que são necessários ensaios clínicos para avaliar a eficácia potencial da ivermectina no contexto clínico.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 02/16 critérios foram atendidos. Três critérios não foram aplicados uma vez que não houve metanálise dos dados. São limitações desta revisão: as perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão não incluíram os componentes PICO; falta de registro prévio do protocolo utilizado para condução desta revisão; não há informação sobre o tipo de desenho de estudo selecionado; os autores da revisão não usaram uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica, uma vez que apenas uma base de dados foi utilizada; a seleção e extração dos estudos não foi feita em duplicata; não há lista de estudos excluídos, nem justificativas para possíveis exclusões; não houve avaliação do risco de viés dos estudos incluídos; as fontes de financiamento dos estudos incluídos não foram descritas; não houve discussão sobre possíveis heterogeneidades dos resultados da revisão. Por fim, com exceção de um único estudo *in vitro*, não há outra referência citada nesta revisão que aborde os efeitos da ivermectina sobre o SARS CoV-2.

CORTICOSTEROIDES

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ÍNDIA*

Trata-se de uma revisão sistemática sobre o papel dos corticosteroides no tratamento de pacientes com COVID-19. Para tanto, foi realizada uma busca eletrônica sistemática das bases de dados PubMed, Cochrane e MedRxiv usando palavras-chave específicas “Corticosteroides”, “Dexametasona”, “Metilprednisolona”, “Hidrocortisona”, “Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Intubação”, “Ventilação”, com interposição booleana de “AND”. Todos os artigos originais que preenchiam os critérios de inclusão conforme o apêndice suplementar foram incluídos. Posteriormente, todos os artigos foram meticulosamente analisados e apresentados no texto. Foram encontrados seis estudos, sendo 4 estudos retrospectivos, 1 estudo quasi-prospectivo e um ensaio clínico randomizado (RECOVERY). Os corticosteroides utilizados nos estudos foram: metilprednisolona; hidrocortisona, dexametasona. Três estudos demonstraram benefício do uso de corticosteroides, enquanto 2 estudos não mostraram benefício e houve uma sugestão de dano significativo em casos críticos em um sub estudo. O estudo RECOVERY é o único estudo controlado randomizado que demonstrou uma redução significativa da morte em 35% em pacientes ventilados e em 20% entre os pacientes em oxigenoterapia suplementar com a dexametasona, embora nenhum benefício tenha sido observado em casos leves. Os autores concluem que embora os resultados de estudos retrospectivos não apoiem fortemente o uso de corticosteroides no tratamento de COVID-19, o estudo RECOVERY encontrou uma redução significativa na morte com dexametasona nos casos graves em ventilação mecânica ou casos com doença moderada em oxigenoterapia suplementar, mas nenhum benefício foi observado em casos leves a moderados sem necessidade de oxigênio. Ainda são necessários mais estudos para comprovar benefício conclusivo com corticosteroide no COVID-19.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 3 de 16 critérios foram atendidos, sendo que três critérios não foram aplicados, uma vez que não houve metanálise dos dados nesta revisão. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão (não declarados) não incluíram os componentes PICO (população, intervenção, comparador, desfechos). Não há declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão, nem justificativas para possível desvio significativo do protocolo. A seleção dos estudos não foi feita em duplicata. Não ficou claro se os autores da revisão executaram a extração dos dados em duplicata. Não foi informada a quantidade de estudos excluídos, tampouco uma lista com as exclusões e justificativas. Os detalhes dos estudos incluídos foram parcialmente descritos e não foram relatadas as fontes de financiamento. Não houve menção sobre avaliação do risco de viés para os estudos individuais incluídos nesta revisão. Não foi realizada análise estatística dos resultados, foram apresentados apenas dados descritivos. Por fim, segundo os próprios autores, a maioria dos estudos sobre o uso de corticosteroides no COVID-19 mostrou resultados variáveis, mas isso se deve principalmente à acentuada heterogeneidade na metodologia dos estudos.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

COORTE \ *ESPANHA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram as implicações do tratamento crônico prévio com IECA/BRA no prognóstico da COVID-19. Um total de 965 pacientes (0,22%) foram diagnosticados com COVID-19 dentre os 447.979 habitantes da área que abrange o hospital universitário (onde foi realizado o estudo). Dos pacientes com COVID-19, 210 (21,8%) estavam em tratamento com IECA ou BRA no momento do diagnóstico; destes, 165 (78,57%) estavam tomando o medicamento há mais de 1 ano. A coorte de pacientes sob IECA/BRA era mais idosa do que a dos pacientes que não fizeram uso desse medicamento (72,1 ± 13,2 *vs.* 56,0 ± 20,5; $p < 0,01$, respectivamente) e apresentava mais fatores de risco cardiovascular (hipertensão, diabetes, tabagismo e dislipidemia) e comorbidades cardiovasculares (doenças coronárias e disfunção ventricular) do que a coorte sem IECA/BRA. Em análise univariada, o tratamento com IECA/BRA (combinado e individualmente) aumentou significativamente o risco de hospitalização (OR 2,27, IC95% 1,63–3,16; $p = 0,001$), mas essa associação desapareceu tanto na análise multivariada com regressão logística (OR 0,85, IC95% 0,45–1,64; $p = 0,638$) quanto na análise com o modelo ajustado pelo escore de propensão (OR 1,11, IC95% 0,59–2,11, $p = 0,744$). Tratamento prévio com IECA/BRA (combinado e individualmente) não mostrou impacto na mortalidade (OR 1,49, IC95% 0,73–3,06; $p = 0,276$) ou na insuficiência cardíaca (OR 2,20, IC95% 1,09–4,44; $p = 0,028$), nem na análise multivariada (OR 0,62, IC95% 0,17–2,26; $p = 0,468$ e OR 1,37, IC95% 0,39–4,77; $p = 0,622$, respectivamente) ou no modelo ajustado pelo escore de propensão (OR 0,47, IC95% 0,14–1.64; $p = 0,239$ e OR 1,54, IC95% 0,42–5,67; $p = 0,517$, respectivamente). Os autores concluem que não há justificativa para a retirada do tratamento crônico com IECA/BRA em pacientes com COVID-19.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Os autores não detectaram fatores de confusão no estudo, e relatam que isso pode ter restringido a inferência causal no estudo. Além disso, mencionam que resultados falso negativos no teste de PCR podem ter afetado o tamanho da amostra, subestimando o número de indivíduos infectado pelo vírus da COVID-19.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

COORTE \ *TURQUIA*

O objetivo do estudo foi avaliar a relação entre o uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA) e bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) e a mortalidade no hospital de pacientes com hipertensão e pneumonia da COVID-19. Os dados dos pacientes foram coletados do prontuário do hospital de forma consecutiva. Todos os pacientes tiveram seu diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR e por imagens de tomografia computadorizada consistentes com essa doença. O desfecho primário do estudo foi mortalidade por todas as causas. Foram incluídos no estudo 113 pacientes hipertensos admitidos com a COVID-19 e todos estavam em uso de iECA/BRA ou outra terapia anti-hipertensiva. Dos resultados, 74 pacientes compreenderam o grupo que estavam em uso de iECA/BRA, enquanto o grupo que não fez uso de iECA/BRA foi formado por 39 participantes. Durante a internação hospitalar, do total dos participantes acompanhados, 30,9% (*n* = 35) morreram. Observou-se que os pacientes no grupo iECA/BRA eram mais idosos. A frequência de doença arterial coronariana foi significativamente maior em pacientes que usaram iECA/BRA como tratamento anti-hipertensivo (p = 0,009). A frequência de admissão na UTI, intubação endotraqueal e óbito foi significativamente maior nos pacientes que usaram iECA/BRA, [37 casos (50,0%) *vs.* 7 casos (17,9); p = 0,001], [33 casos (44,6%) *vs.* 4 casos (10,3%); p < 0,001] e [31 casos (41,9%) *vs.* 4 casos (10,3%); p = 0,001], respectivamente. Ao dividir a população do estudo em dois grupos; sobreviventes e não sobreviventes, observou-se que o grupo de pacientes não sobreviventes era mais idoso, apresentava doença arterial coronariana mais avançada e demência (p < 0,05, para cada). O uso de iECA/BRA foi significativamente maior no grupo de não sobreviventes em comparação ao grupo de sobreviventes [31 casos (88,6%) *vs.* 43 casos (55,1%), p < 0,001]. A partir de uma análise multivariada, observou-se que os preditores independentes de mortalidade hospitalar foram: o uso de iECA/BRA (OR: 3,66; IC95%: 1,11 a 18,18; p = 0,032), idade, D-dímero e lactato desidrogenase. A partir de uma análise de sobrevida, mostrou que os pacientes em terapia com iECA/BRA apresentou maior incidência de óbito hospitalar do que aqueles que não estavam em uso. Os autores concluem que a partir dos resultados desse estudo o uso da terapia com iECA/BRA pode estar associado a um aumento da mortalidade hospitalar em pacientes diagnosticados com pneumonia COVID-19, mas não recomendam a descontinuação do uso dos medicamentos, de modo que mais estudos são necessários a fim de ter uma conclusão definitiva sobre o uso da terapia com iECA/BRA em hipertensos com a COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9/11 critérios foram atendidos e um dos critérios foi não aplicável. O desenho do estudo por ser retrospectivo resguarda um risco de viés de seleção. A inclusão dos pacientes foi de forma consecutiva, mas o tempo de inclusão não estava claramente descrito, bem como o tempo de acompanhamento. Segundo os autores, podem existir fatores de confusão que não foram identificados, assim residuais que possam afetar os resultados. Os autores sugerem a realização de estudos com coortes geograficamente diversas a fim de confirmar seus achados e reiteram a importância de que são necessários grandes estudos de coorte prospectivos para determinar a relação exata entre a terapia com iECA/BRA e a sobrevida em pacientes COVID-19.

GLICOCORTICOIDES

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ESPANHA*

Neste estudo retrospectivo observacional, o objetivo foi descrever as características clínicas, os tratamentos e a evolução clínica de pacientes octogenários com COVID-19. Para isso, foram avaliados 21 pacientes (80-88 anos) que foram classificados entre aqueles que receberam apenas pulsos de glicocorticoides (GC) ou pulsos de GC mais tocilizumabe. Os pulsos de GC foram de 2 mg/Kg/dia ou 250 mg/dia durante três dias, porém a dosagem e tocilizumabe não foi mencionada. Além disso, todos os pacientes receberam hidroxicloroquina, azitromicina e lopinavir/ritonavir. Foram determinadas as concentrações séricas de ferritina, proteína C-reativa (PCR) e dímeros-D e a variável final foi sobrevivência. A ferritina média foi 1056 µg/L (317–3553), PCR 115,8 mg/dL (22–306) e dímeros-D 2,9 mg/L (0,45–17,5). Todos os pacientes receberam pulsos de GC e em 2 casos o tocilizumabe simultaneamente. O tempo médio de acompanhamento foi de 13,7 dias (8–21). A mortalidade geral foi de 38,1% (8/21 pacientes). Os 2 pacientes que receberam tocilizumabe foram a óbito, sendo que estes tinham concentrações significativamente mais altas de ferritina (1.254 *vs.* 925 µ/L; p = 0,045) e PCR (197,6 *vs.* 76mg/dL; p = 0,007). No final do seguimento, observou-se uma diminuição nos parâmetros bioquímicos com ferritina de 727 µ/L, PCR de 27 mg/dL e dímeros-D de 1,18 mg/L. Em 13/21 pacientes (61,9%), a síndrome de tempestade de citocinas foi controlada sem a necessidade de adicionar outros tratamentos. Os autores concluem que a mortalidade pela síndrome de citocinas é alta neste grupo, apesar do tratamento. Uma maior resposta inflamatória foi associada a uma maior mortalidade. Embora pareça que o uso precoce de pulsos de GC possa controlá-lo, com o desenho do estudo e suas limitações, essa conclusão não pode ser estabelecida.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* 5/8 critérios foram contemplados. Como limitação, os participantes do estudo não foram descritos em detalhes, fatores de confusão não foram apresentados e, por isso, não foi usada nenhuma estratégia para lidar com estes. Além disso, possui as limitações inerentes a um estudo retrospectivo, como pequeno tamanho amostral e ausência de um grupo controle.

BELATACEPT

RELATO DE CASO \ *REINO UNIDO*

Trata-se de relato de caso de paciente receptor de transplante renal em uso de belatacept que, ao contrário do esperado, desenvolveu pneumonia grave por COVID-19. Homem de 53 anos com doença renal terminal secundária à doença renal policística, em uso de micofenolato de mofetila (MMF), 250 mg duas vezes ao dia, e prednisolona (5 mg por dia) juntamente com infusões mensais de belatacept (5 mg/kg) nos últimos 8 anos, utilizados devido à microangiopatia trombótica induzida por tacrolimus pós-transplante (TMA). Sua última dose de belatacept foi em 11 de março. Seis dias após a última dose, ele desenvolveu tosse sintomática (17 de março), com piora gradual da respiração, seguida de internação hospitalar (12 de abril). Na admissão, sua saturação de oxigênio era de 94% com 60% de oxigênio. Sua dose prevista de belatacept (8 de abril) foi retida, assim como o MMF e a prednisolona foi aumentada para 20 mg uma vez por dia. Dois testes de RT-PCR para SARS-Cov-2 foram positivos, os parâmetros laboratoriais e a radiografia de tórax foram sugestivos de COVID-19. O quadro clínico começou a deteriorar-se e ele necessitou de intubação em terapia intensiva por quatro dias. Outras complicações foram pneumonia bacteriana, infecção do trato urinário e lesão renal aguda resolvida que não exigiu biópsia. Após a transferência para a enfermaria, o MMF foi reiniciado e recebeu alta após resultados negativos de RT-PCR para SARS-CoV-2. A infusão de belatacept foi reiniciada no dia 7 de maio e ele está atualmente bem e em monitoramento ambulatorial. Os autores comentam que, em um relato de caso recente, foi levantada a hipótese de que os pacientes receptores de transplante renal em uso de belatacept, teriam um curso mais suave de COVID-19. O medicamento poderia mitigar a tempestade de citocinas e a resultante síndrome respiratória aguda grave. No entanto, os autores do presente relato de caso diferem de hipótese. Eles sugerem que retirar o belatacept até que o *clerance* viral seja alcançado seria a estratégia mais segura. Nesse relato de caso, o curso clínico foi grave e a opção de reiniciar um inibidor da calcineurina não estava disponível, porém a recuperação foi alcançada. Os autores sugerem que o belatacept pode não ter um papel importante na mitigação da tempestade de citocinas e parâmetros como idade, imunofenótipo e comorbidades desempenham papel dominante na recuperação da COVID 19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6 de 8 critérios foram atendidos. As limitações dos estudo são: não descrever as características do paciente, tampouco se houve algum evento adverso ou não com a terapêutica adotada. No mais, trata-se de um relato de caso que contesta outro. Seriam necessários estudos mais robustos para uma conclusão sobre o papel protetor ou não do belatacept em pacientes receptores de transplante renal.

FINGOLIMODE

RELATO DE CASO \ ALEMANHA

O fingolimode, um análogo de esfingosina 1 fosfato (S1P), é um fármaco utilizado para terapia imunológica em pacientes com esclerose múltipla. O tratamento a longo prazo está associado a um pequeno aumento no risco de reativação do herpes vírus e de infecções do trato respiratório. Ainda não há informação sobre pacientes com COVID-19, sob tratamento com fingolimode. Neste sentido, os autores relatam o caso de uma paciente de 57 anos com esclerose múltipla recidivante, sob tratamento com fingolimode, que sofreu uma infecção grave por COVID-19 em março de 2020. A paciente se apresentou em um hospital relatando dispneia, febre (39.5°C) e tosse seca, que começaram a ocorrer há 7 dias. Apresentando linfopenia periférica, típica em pacientes sob tratamento com fingolimode (linfócitos totais 0,39/nL [faixa de referência 1,22-3,56]), a paciente desenvolveu pneumonia intersticial bilateral com múltiplas opacidades em vidro fosco, observada na tomografia computadorizada (TC) do tórax. A administração de fingolimode foi interrompida. Na unidade de terapia intensiva, a ventilação não invasiva foi utilizada para fornecer oxigênio regularmente. Nos dois dias seguintes, a oxigenação melhorou e a paciente foi transferida para uma enfermaria normal, cinco dias após a internação. Como conclusão, os autores informam que as implicações do fingolimode sobre a COVID-19 são complexas. Acreditam que o fingolimode pode melhorar a integridade das células endoteliais do pulmão, e que, no caso de uma chamada tempestade de citocinas, a imunomodulação causada por este medicamento pode ser benéfica para reduzir a mortalidade. Por fim, alertam que estudos futuros são necessários para explorar os riscos e efeitos terapêuticos do fingolimode em pacientes com COVID-19.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 07/08 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente foram parcialmente descritas.

REMDESIVIR

RELATO DE CASO \ HOLANDA

Nesse estudo, os autores relatam o caso de um homem de 64 anos com histórico de hipertensão e hipercolesterolemia, para as quais fazia uso de enalapril, amlodipina e sinvastatina. O paciente deu entrada no hospital após sete dias de febre, dor de cabeça, tosse e dispneia progressiva. Na admissão, a pressão arterial era de 143/80 mmHg, com frequência cardíaca de 80 bpm, temperatura corporal de 38,8ºC, taxa respiratória de 40/min e saturação de oxigênio de 88% no ar ambiente. Com o diagnóstico de COVID-19, o paciente foi iniciado na oxigenoterapia e medicado com cloroquina (600 mg seguida de 300 mg, durante cinco dias). Devido à insuficiência respiratória no terceiro dia, ele foi transferido para a UTI. O curso na UTI foi complicado por uma embolia pulmonar. No dia 16, o paciente passou a ser medicado com remdesivir. Cinco dias após o início do remdesivir, foi observado aumento da alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST). A ALT era de 1305 UI/L e a AST de 1461

U/L. O remdesivir foi imediatamente interrompido, resultando em uma rápida diminuição dos valores de ALT e AST para níveis normais. No dia 48, o paciente recebeu alta para um centro de reabilitação e duas semanas depois, voltou para casa. Uma possível causa para um aumento na concentração hepatocelular e, portanto, uma explicação para a toxicidade do remdesivir, poderia ser uma interação entre os inibidores da glicoproteína P, como a cloroquina utilizada no tratamento desse paciente, e o remdesivir. No entanto, não há estudos a respeito dessa suspeita dos autores. Como conclusão, os pesquisadores relatam a necessidade de um monitoramento consistente da hepatotoxicidade em pacientes recebendo remdesivir. Além disso, recomendam que os médicos sejam cautelosos com a prescrição de inibidores da proteína P em pacientes que estão recebendo terapia com remdesivir.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 07/08 critérios foram atendidos. As características demográficas da paciente foram superficialmente descritas. As informações sobre a condição clínica do paciente, antes e após as intervenções, bem como os métodos diagnósticos e tratamentos utilizados, foram descritos de forma completa e detalhada.

IMATINIBE

RELATO DE CASO \ *ESPANHA*

Neste estudo, os autores relatam o caso de uma mulher de 38 anos, que precisou ser internada após seis dias de febre, de até 39ºC, artralgia, mal-estar e tosse. A pressão sanguínea, a frequência cardíaca e a respiração estavam normais. Os resultados laboratoriais mostraram elevação moderada dos níveis de proteína C-reativa, de lactato desidrogenase e contagem normal de linfócitos. A radiografia de tórax confirmou pneumonia bilateral. Um exame de PCR confirmou a infecção por SARS-CoV-2. A paciente iniciou tratamento com hidroxicloroquina (HCQ) e lopinavir/ritonavir (LPV/r), bem como terapia empírica com ceftriaxona. A terapia inicial demonstrou melhora, no entanto, no dia 9 dos sintomas a febre voltou e a paciente precisou de oxigênio suplementar por cânula nasal a uma taxa de 3 litros por minuto. Além disso, foram observados aumento dos níveis da proteína C-reativa e deterioração radiológica. Essas alterações clínicas sugeriram que a doença estava progredindo para uma fase inicial de um quadro hiperinflamatório apesar do tratamento com HCQ e LPV/r; portanto, após avaliar o perfil de segurança do imatinibe e revisando publicações anteriores sobre suas propriedades antivirais e imunomoduladoras, os autores consideraram que este medicamento pode ter efeitos potencialmente benéficos nesse cenário clínico. Após consentimento da paciente, a imatinibe (400 mg uma vez ao dia) foi iniciada no dia 12 dos sintomas, enquanto a ceftriaxona foi interrompida. Três dias depois a febre desapareceu, o oxigênio suplementar foi descontinuado e a estabilidade radiológica das opacidades pulmonares foi confirmada. Além disso, foi observada melhora nos parâmetros laboratoriais no dia 5 da imatinibe. A paciente recebeu alta hospitalar no dia 16 após início dos sintomas. Os autores concluem que este deva ser o primeiro relato de uso da imatinibe no tratamento de paciente com COVID-19. E que mais estudos são necessários para confirmar sua eficácia e segurança.[12]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 07/08 critérios foram atendidos. As características demográficas da paciente foram superficialmente descritas. Além disso, os autores afirmam que elucidar a relevância de qualquer intervenção terapêutica a partir de um único relato de caso é sempre controverso, pois os resultados clínicos podem ser influenciados por fatores de confusão, como o uso concomitante de outras terapias.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Os autores apresentam o caso de um paciente do sexo masculino de 63 anos com miastenia grave e de uma paciente de 22 anos do sexo feminino com doença mista do tecido conjuntivo, ambos em terapia crônica com hidroxicloroquina (200 mg 2x/dia), admitidos em terapia intensiva com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo grave (SDRA), secundária à COVID-19. Os pacientes apresentavam sintomas típicos de febre, tosse e dispneia com linfopenia em exames de sangue. Eles necessitaram de intubação, ventilação mecânica, exigindo tratamento com imobilização física e pronação, com subsequente melhora na oxigenação observada. Em ambos os casos a HCQ não foi descontinuada. Até o momento da escrita deste relato, ambos os pacientes permaneciam em unidade de terapia intensiva. Os autores concluem que ambos os pacientes tiveram infecção por SARS-CoV-2 com risco de vida, apesar do uso prolongado de HCQ e que esses relatórios são apresentados para servir como um lembrete de que dados mais robustos são necessários antes que a HCQ possa ser recomendado para profilaxia ou tratamento dessa doença.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 06/08 critérios foram atendidos. As características demográficas dos pacientes foram superficialmente descritas e efeitos adversos não foram mencionados, porém destaca-se que o enfoque do relato de caso era discutir a falta de um possível papel protetor da HCQ. Além disso, é necessário mencionar que relatos de caso não oferecem evidências robustas que possam orientar a tomada de decisão por parte dos gestores, sendo necessária a condução de um ensaio clínico para avaliar com maior segurança o proposto pelo relato.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *ÍNDIA*

O Conselho Indiano de Pesquisa Médica recomendou o uso empírico de hidroxicloroquina (HCQ) de forma profilática entre os profissionais de saúde assintomáticos na seguinte dose: 400mg, 2x/dia no primeiro dia, seguido de 400mg por semana e por sete semanas. Os profissionais de saúde expostos ao risco são acompanhados a fim de evitar eventos conhecidos ao uso de HCQ: prolongamento do

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

intervalo QT, porfiria e psoríase, bem como a gravidez. São apresentados quatro casos de pacientes que desenvolveram erupções cutâneas. Nos casos um, dois e três, as erupções ocorreram dentro de dois a sete dias após o início da terapia com HCQ. Em exame das lesões, foi diagnosticada como urticária maculopapular (*n* = 3), prurido palmoplantar (*n* = 2). O perfil bioquímico e hematológico não revelou anormalidades relevantes, exceto na contagem absoluta de eosinófilos, que apresentou eosinofilia elevada no caso 1. Em uso do instrumento para avaliação de causalidade (algoritmo de Naranjo), o escore variou entre 4 e 5 (provável). Em todos os casos foram administrados anti-histamínicos e a metilprednisolona (via oral, 16mg/por uma semana) foi administrada no caso 1, por ter apresentado erupção cutânea maculopapular e prurido grave. Em dois casos (casos 1 e 3) que apresentaram prurido palmoplantar, o sintoma persistiu mesmo após 14 dias de uso de anti-histamínicos. Os autores entendem que seja importante o acompanhamento dos profissionais da saúde em profilaxia com HCQ para assim avaliar o risco quando na presença de eventos adversos e assim decidir interromper ou seguir com a profilaxia. Por fim, acreditam que esse relato de casos sobre quimioprofilaxia de profissionais de saúde possam ajudar a diagnosticar efeitos colaterais, incluindo o prurido palmoplantar, associado ao uso da HCQ.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 04/08 critérios foram atendidos. As fragilidades apontadas foram: os dados demográficos dos profissionais de saúde descritos no relato de casos não estavam claramente descritos, os métodos diagnósticos para avaliação das erupções não foram claramente descritos. Os autores não referem sobre a condição clínica dos pacientes, bem como se houve algum evento adverso após a intervenção clínica, embora o ponto chave do relato seja demonstrar a presença de eventos adversos pela quimioprofilaxia com a HCQ e não a intervenção clínica propriamente para tratar o evento.

LENZILUMABE

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Na COVID-19, altas concentrações de fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e células mieloides inflamatórias se correlacionam com a gravidade da doença, tempestade de citocinas e insuficiência respiratória. Partindo dessa lógica, os autores usaram o lenzilumabe, um anticorpo monoclonal anti-GM-CSF humano, para tratar pacientes com pneumonia grave por COVID-19. Foram incluídos pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 e fatores de risco para um prognóstico ruim. Esses foram tratados com três doses (intervalos de 8 horas) de lenzilumabe 600 mg por via intravenosa. Foram registrados dados sobre características do paciente, informações clínicas e laboratoriais, além de eventos adversos. Todos os pacientes que receberam lenzilumabe até 1º de maio de 2020 foram incluídos neste relato. Doze pacientes receberam tratamento completo com 3 doses de lenzilumabe. Destes, oito (67%) eram do sexo masculino; a idade média foi de 65,0 anos (variação de 29 a 81). O IMC mediano foi de 29 (intervalo 22–42). Nove pacientes eram brancos, 2 eram asiáticos e 1 índio americano/americano nativo. Todos os pacientes apresentaram

pelo menos uma comorbidade associada a mau prognóstico (7/58% diabetes mellitus; 7/58% hipertensão; 6/50% obesidade; 2/17% doença renal crônica; 2/17% doença arterial coronariana e 1/8% imunossupressão). Observou-se melhora clínica em 11 dos 12 sujeitos (92%), com tempo médio de alta de 5 dias. Houve uma melhora significativa na oxigenação: a proporção de pacientes com SpO2/FiO2 < 315 no final da observação foi de 8% em comparação com 67% na linha de base (*p* = 0,00015). Também foi observada uma melhora significativa nos valores médios de PCR e IL-6 no dia 3 após a administração de lenzilumabe (137,3 mg/L *vs.* 51,2 mg/L, *p* = 0,040; 26,8 pg/mL *vs.* 16,1 pg/mL, *p* = 0,035; respectivamente). A análise de citocinas mostrou uma redução nas células mieloides inflamatórias dois dias após o tratamento com lenzilumab. Não houve eventos adversos associados ao tratamento com lenzilumabe e não houve mortalidade. Os autores concluem que o uso de lenzilumab foi associado a melhores desfechos clínicos relacionados a necessidade de oxigênio e tempestade de citocinas nesta coorte de pacientes, sem mortalidade relatada.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 8 de 10 critérios foram atendidos. Não há menção se a inclusão dos casos foi consecutiva, tampouco houve detalhamento do local onde o estudo foi conduzido. Como os próprios autores reconhecem, não é possível afirmar, com total confiança, que a melhora clínica foi exclusivamente atribuível ao lenzilumabe, pois o estudo tem limitações como tamanho amostral pequeno, falta de grupo controle e o fato de que as decisões de manejo clínico e do tratamento ficaram a critérios dos médicos responsáveis. Deve-se aguardar os resultados do estudo clínico randomizado de fase III que já foi iniciado (NCT04314843) para conclusões mais robustas.

BARICITINIBE ASSOCIADO À HIDROXICLOROQUINA

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Os autores relatam o uso de baricitinibe para tratamento de COVID-19 moderada e grave em 15 pacientes. Os dados foram extraídos dos prontuários eletrônicos de saúde entre 1 de março de 2020 e 18 de abril de 2020. Os pacientes foram diagnosticados com COVID-19 por RT-PCR e foram tratados a critério da equipe médica com uma combinação de hidroxicloroquina (200-400 mg diariamente) e baricitinibe (2-4 mg, dose única). Para receber o tratamento, pelo menos um dos critérios tinha que ser preenchido: 1) evidência de pneumonia por imagem e necessidade de oxigênio suplementar na admissão ou desenvolvimento de um novo requisito de necessidade de oxigênio durante o curso da hospitalização; 2) doença moderada que requer hospitalização (por exemplo, diarreia grave, encefalopatia, evidência de dano a órgãos); 3) marcadores inflamatórios elevados ou aumentados durante a hospitalização. Quinze pacientes do gênero masculino (100%) e com média de idade de 62 (DP: 36-87) anos foram incluídos. Nove de quinze (60%) pacientes necessitaram de cuidados em nível de UTI, com quatro (26,7%) necessitando de 6 a 20 dias de ventilação mecânica. Os marcadores inflamatórios basais (incluindo PCR, IL-6 e VHS) foram elevados para todos os pacientes. Após o início do baricitinibe, 13 de 15 (86,7%) pacientes tiveram uma redução significativa da temperatura corporal

e da concentração de PCR ao longo do tratamento. Houve melhora clínica associada temporalmente após o início do baricitinibe em 11 dos 15 (73,3%) pacientes. Doze dos 15 pacientes tratados recuperaram-se, representando 80% de sobrevida no final do estudo. Três pacientes morreram: dois por insuficiência respiratória hipóxica grave e um desenvolveu choque cardiogênico. O paciente 1 desenvolveu rabdomiólise associada temporalmente ao início da hidroxicloroquina, bem como um trombose venosa profunda. O paciente 8 desenvolveu embolia pulmonar durante o curso hospitalar para o qual recebeu anticoagulação terapêutica. O paciente 13 desenvolveu pneumonia associada à ventilação mecânica, barotrauma, pneumomediastino e infecção por *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina na UTI. Todos receberam tromboprofilaxia com heparina ou heparina de baixo peso molecular na admissão. Os pacientes que desenvolveram complicações trombóticas foram tratados com doses terapêuticas de heparina intravenosa. Os autores concluem que, pelas característica do estudo, não se pode estabelecer uma relação causal entre melhora clínica da COVID-19 e o uso de baricitinibe em combinação com hidroxicloroquina. No entanto, esses achados fornecem suporte para a realização de ensaios clínicos controlados e randomizados.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Apesar dos autores classificarem o estudo como uma coorte retrospectiva, o estudo trata-se de uma série de casos. De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 7 de 10 critérios foram atendidos. Não há menção se a inclusão dos casos foi consecutiva e completa. A descrição dos dados demográficos foi feita de maneira superficial. Como os próprios autores declaram, o tamanho amostral do estudo é pequeno e não se pode estabelecer uma relação causal entre melhora clínica da COVID-19 e o uso de baricitinibe em combinação com hidroxicloroquina, que também é uma medicação experimental para COVID-19. Assim, também é incerto se as melhorias clínicas podem ser atribuídas aos efeitos do baricitinibe isolado. Deve-se aguardar resultados de estudos clínicos randomizados para conclusões mais robustas.

ZINCO

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Os autores descrevem em forma de discussão os achados de dois estudos de revisão sistemática com metanálise realizados em 2012 e 2013, que tinham como objetivo avaliar a eficácia do zinco para o uso em sintomas do resfriado comum quando comparada em grupo placebo. Na revisão sistemática e metanálise de 17 ensaios clínicos randomizados (*n* = 2.121) realizada em 2012 com uma população de adultos e crianças, obteve-se como desfecho primário, a duração do sintoma: o zinco reduziu a duração dos sintomas do resfriado (maior tamanho de efeito com dose de 75 mg/d), mas os autores reiteram que somente com a administração do acetato de zinco e não para o gluconato de zinco ou sulfato de zinco, bem como somente em adultos e após sete dias de terapia. Ao que se refere ao desfecho secundário, obteve-se que o zinco aumentou todos os eventos adversos, especialmente náusea e alteração de sabor. Na revisão sistemática e metanálise de 16 ensaios clínicos randomizados (*n* = 1.387) realizada em 2013 com uma população de adultos e crianças, obteve-se como desfecho

primário: o zinco reduziu a duração de qualquer sintoma. Os autores trazem que somente com doses de 75mg de zinco por dia. Ainda nesta metanálise, observou-se que diminuíram as chances de sintomas persistentes avaliada no sétimo dia de tratamento, mas os autores reiteram que não ocorreu o mesmo após três ou cinco dias de tratamento. Como desfecho secundário, diminuiu a duração de alguns sintomas (congestão nasal, secreção nasal e dor de garganta) e os autores trazem que não ocorreu o mesmo para a tosse. Os autores trazem uma resposta baseadas nessas evidências, embora com algumas limitações: o zinco em doses de pelo menos 75 mg/d reduz significativamente a duração dos sintomas em até dois dias nas infecções virais do trato respiratório superior, mas não melhora consistentemente a gravidade geral dos sintomas. Os adultos podem responder melhor à terapia com zinco que as crianças. Embora uma resposta seja formulada a partir desses estudos, os autores fazem críticas de suas limitações: houve 15 sobreposições de estudos avaliados nas revisões. Das fragilidades, ambos os estudos apresentaram alta heterogeneidade, conflito de interesse significativo, pois muitos estudos foram financiados pela Indústria farmacêutica e por fim, um número limitado de participantes pediátricos.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 4/6 foram contemplados. Os autores trazem os resultados de dois estudos e os discutem de forma analítica, expondo as fragilidades destes. Não ficou claro se os autores possuem expertise no campo do assunto abordado no estudo. Os autores não descrevem sobre um extensa literatura e sim, sobre duas metanálises.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

REFERÊNCIAS

1. Mulligan MJ, Lyke, KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* **Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report**. July 1st 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20142570
2. Deming M E, Michael N L, Robb M, Cohen M S, Neuzil K M. **Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines — The Role for Controlled Human Infection Models**. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMp2020076
3. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 2 July 2020**. Disponível: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. Acesso: 02/07/2020.
4. Heidary F, Gharebaghi R. **Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen**. The Journal of Antibiotics https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z
5. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. **Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a clinician's perspective**. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2020; 14(5): 971-8. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.054.
6. Lopez-Otero D, Lopez-Pais, Cacho-Antonio CE, *et al.* **Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on COVID-19 in a western population**. CARDIOVID registry. Rev Esp Cardiol. 2020. Doi: https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.05.018
7. Selçuk M, Çınar T, Keskin M, Çiçek V, Kılıç Ş, Kenan B, *et al.* **Is the use of ACE inb/ARBs associated with higher in-hospital mortality in Covid-19 pneumonia patients? Clin Exp Hypertens [Internet]**. 2020 Jun 22;1–5. Available from: https://doi.org/10.1080/10641963.2020.1783549
8. Rubio JL, Millán IA, Higueras MM, Medina LM, López ML, Torres, AC. **Tratamiento y evolucion del sindrome de tormenta de citoquinas asociados a infeccion por SARS-CoV-2 en pacientes octogenários**. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2020. PMID: 32564984
9. Ahmad S, Smith R, Camilleri B. **Belatacept, kidney transplantation and COVID-19: successful management of the first reported case within the United Kingdom**. Clin Transplant [Internet]. 2020 Jun 30;n/a(n/a):e14026. Available from: https://doi.org/10.1111/ctr.14026
10. Foerch C, Friedauera L, Bauer B, Wolf T, Adam E H. **Severe COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod**. Multiple Sclerosis and Related Disorders 42 (2020) 102180. https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102180
11. Leegwater E, Strik A, Wilms EB, *et al.* **Drug-induced liver injury in a COVID-19 patient: potential interaction of remdesivir with Pglycoprotein inhibitors**. Clinical Infectious Diseases 2020, ciaa883 Doi: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa883
12. Morales-Ortega A, Bernal-Bello A, Barroso CL, *et al.* **Imatinib for COVID-19: A case report**. Clinical immunology (2020) Doi: https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108518
13. Ramakrishna K, Habib G, Chahal J, Manta D, Gupta P. **Severe COVID-19 Infection While on Long Standing Therapy with Hydroxychloroquine**. J Clin Diag Res. 2020 Jun, Vol-14(6): OD04-OD05. doi: 10.7860/JCDR/2020/44656.13775.
14. Sardana K, Mathachan SR, Deepak D, Khurana A, Sinha S. **Cutaneous side effects of hydroxychloroquine in health care workers in a COVID referral hospital - implications for clinical practice**. J Dermatolog Treat [Internet]. 2020;0(0):1–3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32571115

15. Temesgen Z, Assi M, Vergidis P, Rizza S, Bauer PR, Pickering BW, *et al.* **First Clinical Use of Lenzilumab to Neutralize GM-CSF in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia**. MedRxiv. 2020. Disposnível em: https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125369
16. Titanji BK, Farley MM, Mehta A, Connor-Schuler R, Moanna A, Cribbs SK, *et al.* **Use of Baricitinib in Patients with Moderate and Severe COVID-19**. Clinical Infectious Diseases. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa879
17. Saigal P, Hanekom D. **Does zinc improve symptoms of viral upper respiratory tract infection? Evidence-Based Pract [Internet]**. 2020;23(1). Available from: https://journals.lww.com/ebp/Fulltext/2020/01000/Does_zinc_improve_symptoms_of_viral_upper.32.aspx
18. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 28:página 1-página 71.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (3 de julho de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04456413/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Placebo	Ainda não recrutando	02/07/2020	Hackensack Meridian Health
2	NCT04456153/ EUA	Antiparasitário	Atovaquone	Placebo	Ainda não recrutando	02/07/2020	University of Texas Southwestern Medical Center
3	NCT04455243/ País não declarado	Expectorante	N-acetilcisteína	Placebo	Ainda não recrutando	02/07/2020	Dr. Tariq Alhawassi|King Saud University
4	NCT04456452/ EUA	Medicamento para osteoartrite	Ampion	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	02/07/2020	Ampio Pharmaceuticals. Inc.
5	NCT04455815/ Reino Unido	Inibidor de serina protease	Camostat	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	02/07/2020	Cancer Research UK|Latus Therapeutics
6	NCT04456595/ Brasil	Vacina	Vacina COVID-19 adsorvida (inativada)-CoronaVac	Placebo	Ainda não recrutando	02/07/2020	Butantan Institute|Sinovac Life Sciences Co., Ltd.
7	NCT04456361/ México	Terapia celular	Células-tronco mesenquimais derivadas da geléia Wharton de cordões umbilicais	Sem comparador	Ativo, não recrutando	02/07/2020	Instituto de Medicina Regenerativa
8	NCT04456049/ Suíça	Antineoplásico	Enzalutamide	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	02/07/2020	Ricardo Pereira Mestre|Oncology Institute of Southern Switzerland|Institute of Oncology Research|Institute for Research in Biomedicine|Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona
9	NCT04455958/ EUA	Antivirais	Lopinavir/ Ritonavir	Placebo	Ainda não recrutando	02/07/2020	OHSU Knight Cancer Institute|Oregon Health and Science University|National Cancer Institute (NCI)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica- Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares- EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco- UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
104	15/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
105	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em prossionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
106	18/06/20	Estudo de Fase 2, Aberto, Randomizado de Eficácia e Segurança de Acalabrutinibe com os Melhores Cuidados de Suporte Versus os Melhores Cuidados de Suporte em Participantes de Pesquisa Hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
107	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
108	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 - DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
109	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
110	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
111	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
112	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
113	22/06/20	Estudo Randomizado Duplo-cego de Ruxolitinibe em pacientes com Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
114	22/06/20	Estudo de Fase 2, Multicêntrico, Prospectivo, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo para Avaliar a Segurança e a Eficácia de ANG-3777 em Pacientes Hospitalizados com Pneumonia por COVID-19 Confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.